

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 725 901**

⑫ N° d'enregistrement national :

**94 13042**

⑬ Int Cl<sup>®</sup> : A 61 K 33/06

⑭

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

⑮ Date de dépôt : 25.10.94.

⑯ Priorité :

⑰ Demandeur(s) : THOREL JEAN NOEL — FR.

⑲ Inventeur(s) :

⑳ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 26.04.96 Bulletin 96/17.

㉑ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

㉒ Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

㉓ Titulaire(s) :

㉔ Mandataire : GERMAIN ET MAUREAU.

㉕ UTILISATION DU CALCIUM EN COSMETOLOGIE DANS LE TRAITEMENT LOCAL DES PHENOMENES  
IRRITATIFS.

㉖ Composition à usage topique, caractérisée en ce  
qu'elle comprend à titre de principe actif un composé de  
calcium, associé à au moins un excipient blocompatible  
dans lequel il est distribué.

**FR 2 725 901 - A1**



La présente invention concerne une composition à usage topique, permettant de contrôler la prolifération et la différenciation, et plus particulièrement induire la  
5 différenciation des kératinocytes de l'épiderme.

Conformément à la présente invention, il a été découvert qu'une composition comprenant à titre de principe actif un composé de calcium, associé à au moins un excipient biocompatible dans lequel il est distribué,  
10 permettait notamment d'induire la différenciation des kératinocytes de l'épiderme.

Une telle composition peut être utilisée en cosmétique, pour apaiser les irritations de la peau, associées ou non aux troubles de la kératinisation. La  
15 Demanderesse a en effet découvert que l'application topique locale d'une telle composition permettrait de calmer un épiderme irrité, en diminuant l'érythème et le degré d'infiltration.

C'est pourquoi, un premier objet de la présente  
20 invention consiste en une composition à usage topique comprenant à titre de principe actif un composé de calcium, associé à au moins un excipient biocompatible dans lequel il est distribué.

Par biocompatible, on entend la propriété selon  
25 laquelle le constituant considéré présente une innocuité au niveau cutané.

De préférence, le composé de calcium est un sel minéral de calcium et notamment le chlorure de calcium.

Selon l'invention, le composé de calcium, et en  
30 particulier le chlorure de calcium, est avantageusement utilisé pour une concentration pondérale au moins égale à 2% du poids total de la composition, de préférence comprise entre 2 et 30%, et encore mieux égale à 10%.

Le principe actif de l'invention est  
35 avantageusement distribué dans un excipient hydrophile et formulé, en particulier, en un gel aqueux. Il peut

également être dispersé dans une phase continue aqueuse, pour être formulé en une émulsion du type huile dans l'eau, ou dans une phase continue huileuse, pour être formulé en une émulsion du type eau dans l'huile.

5 Le principe actif pourra être sous forme encapsulée ou non.

En outre, le composé de calcium peut être, dans la composition, associé à au moins un autre principe actif, ou un agent de potentialisation des effets dudit composé  
10 de calcium.

Ainsi, la Demanderesse a observé que l'association du chlorure de calcium avec un sel de magnésium, et en particulier le chlorure de magnésium, renforce par synergie l'activité du chlorure de calcium.

15 L'incorporation d'un composé de calcium dans une composition cosmétique selon l'invention permet d'obtenir un effet apaisant comparable à celui obtenu avec le liniment oléo-calcaire, améliorant ainsi le confort cutané. De la même façon, la présence de calcium peut  
20 permettre de limiter les phénomènes irritatifs consécutifs à l'utilisation de certains conservateurs, augmentant de ce fait la tolérance locale de la composition.

Un second objet de l'invention est une base cosmétique comprenant une composition de l'invention.

25 Pour illustrer la présente invention, une formulation avantageuse d'une composition de l'invention est à présent décrite.

**Principes actifs:**

30	$\text{CaCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$	10 %
	$\text{MgCl}_2, 6\text{H}_2\text{O}$	1 %

**Polymère gélifiant:**

	Amigel (marque déposée, commercialisé par Alban Muller International)	2 %
--	--	-----

35

**Conservateurs:**

	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,4 %
	p-hydroxybenzoate d' éthyle	0,1 %
	p-hydroxybenzoate de butyle	0,1 %
5	Phénoxyéthanol	0,5 %
	<b>Eau</b>	<b>qsp 100</b>

Les pourcentages sont donnés en poids par rapport au poids total de la composition.

- 10 Pour tester l'activité et l'efficacité biologique de la composition précédemment décrite, on a appliqué cette dernière sur des sujets atteints de psoriasis. En, effet, et comme on le sait, le psoriasis résulte de l'hyperprolifération de kératinocytes, incomplètement  
15 différenciés.

**1- Formulation d'une composition de l'invention appelée composition 1**

20 **Principes actifs:**

CaCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	10 %
MgCl <sub>2</sub> , 6H <sub>2</sub> O	1 %

**Polymères de gélification:**

Amigel (marque déposée)	2 %
-------------------------	-----

25 **Conservateurs:**

	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,4 %
	p-hydroxybenzoate d' éthyle	0,1 %
	p-hydroxybenzoate de butyle	0,1 %
	Phénoxyéthanol	0,5 %
30	<b>Eau</b>	<b>qsp 100</b>

Les pourcentages sont donnés en poids par rapport au poids final de la composition.

## 2- Description des sujets traités

5 sujets dont 3 femmes et 2 hommes entre 49 et 71 ans, porteurs de lésions érythémato-squameuses de psoriasis, ont été traités, par la composition 1 décrite à l'Exemple 1.

Les malades devaient posséder un score total en "érythème + squames + infiltrations" supérieur à 5, l'intensité des critères d'évaluation étant codée de 0 à 3 (0= nulle, 1= légère, 2= moyenne, 3= forte).

Ces malades n'étaient pas sous puvathérapie, ni sous médications per os, actives dans le psoriasis.

## 3- Protocole expérimental

L'essai dure 4 semaines en moyenne. Le gel a été appliqué deux fois par jour sur les lésions de psoriasis.

Aucun autre agent topique n'a été appliqué sur les lésions traitées par le gel.

La puvathérapie était interdite pendant l'essai.

Les malades ont été revus deux fois: au cours de la première ou deuxième semaine de traitement et à la fin du traitement (aux environs de la quatrième semaine).

## 4- Evaluation de l'efficacité

Les critères cliniques d'efficacité retenus sont les suivants:

- érythème,
- desquamation,
- infiltration,

dont l'intensité est cotée de 0 à 3 (0= nulle, 1= légère, 2= moyenne, 3= forte).

Du début à la fin du traitement, l'érythème passe en moyenne de 2.2 à 0.9, les squames de 1.6 à 1.2 et l'infiltration de 1.6 à 0.6.

On constate donc une amélioration, dont la plus marquée est observée pour l'érythème et l'infiltration.

L'appréciation de l'efficacité globale est la suivante :

- 2 cas d'amélioration légère,
- 2 cas d'amélioration légère à importante,
- 5 - 1 cas d'amélioration importante.

5- Evaluation de la tolérance de la composition 1  
On constate 100% d'excellente tolérance.

## REVENDEICATIONS

1/ Composition à usage topique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif un composé de calcium, associé à au moins un excipient biocompatible  
5 dans lequel il est distribué.

2/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de calcium est un sel minéral de calcium, et en particulier le chlorure de calcium.

10 3/ Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que la concentration pondérale du composé de calcium est au moins égale à 2% du poids total de la composition, et est de préférence égale à 10%.

15 4/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient est hydrophile, et la composition est formulée en un gel aqueux.

5/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient consiste en une phase continue aqueuse, et la composition est formulée en une  
20 émulsion du type huile dans l'eau.

6/ Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient consiste en une phase continue huileuse, et la composition est formulée en une émulsion du type eau dans l'huile.

25 7/ Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le principe actif est encapsulé.

8/ Composition selon les revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un composé de magnésium choisi parmi les sels minéraux de magnésium.

30 9/ Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le composé de magnésium est le chlorure de magnésium.

10/ Base cosmétique comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

35 11/ Utilisation d'un composé de calcium pour préparer une composition cosmétique à usage topique.



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concordées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 165 430 (GOEDECKE AG) 27 Décembre 1985 * abrégé * * page 3, ligne 1-10 * ---	1,2,4,5
X	GB-A-1 072 355 (MICHAEL COLLINS & DONALD WILLIAMS ) 14 Juin 1967 * revendications * ---	1,2,8,9
X	US-A-5 126 135 (YAMADA HAJIME ET AL) 30 Juin 1992 * abrégé * ---	1,2,10, 11
X	WO-A-94 09798 (BONAPARTE COMPANY) 11 Mai 1994 * revendications 1,9 * -----	1,2,8
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
27 Juillet 1995		Leherte, C
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons à : membre de la même famille, document correspondant		